

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Emil S. Bücherl

LEBERVERÄNDERUNGEN NACH HÄMORRHAGISCHEM
SCHOCK OHNE UND MIT THERAPIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1969

vorgelegt von

Wolfgang Layer

aus Aue



Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Emil S. BÜCHERL

LEBERVERÄNDERUNGEN NACH HÄMORRHAGISCHEM SCHOCK
OHNE UND MIT THERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Layer
aus Aue

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N A U M A N N
Referent: Professor Dr. med. Emil S. B Ü C H E R L
Korreferent: Professor Dr. med. Volker B E C K E R



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien
Universität Berlin.

Promoviert am: 22. Juli 1969

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	11
III.	Allgemeine Ergebnisse:	
	Gruppe 1 - Blutrückgabe	15
	Gruppe 2 - Kombetin, molare Natriumbikarbonatlösung	16
	Gruppe 3 - Kombetin, molare Natriumbikarbonatlösung, Sauerstoffanreicherung der Inspirationsluft	17
	Gruppe 4 - Übertransfusion	18
IV.	Histologische Ergebnisse:	
	Gruppe 1 - Blutrückgabe	20
	Gruppe 2 - Kombetin, molare Natriumbikarbonatlösung	21
	Gruppe 3 - Kombetin, molare Natriumbikarbonatlösung, Sauerstoffanreicherung der Inspirationsluft	22
	Gruppe 4 - Übertransfusion	23
V.	Besprechung der Ergebnisse	30
VI.	Zusammenfassung	38
VII.	Literatur	39

LEBERVERÄNDERUNGEN NACH HÄMORRHAGISCHEM SCHOCK

OHNE UND MIT BEHANDLUNG

Solange der Mensch sein Dasein im Kampf behaupten muß, solange ist sein Leben verschiedenster Gefahren meist traumatischer Art ausgesetzt. Eben solange ist ihm der Zustand des Schocks bekannt. Besonders in kriegerischen Zeiten sah sich der Mensch oft mit einer speziellen Form, nämlich dem hämorrhagischen Schock konfrontiert. Aber erst in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts wurde von der Physiologie her der Boden bereitet, die pathophysiologischen Zusammenhänge zu erforschen. Mit dem Goltz'schen Kloperversuch 1864 entstand eine der ersten Theorien über die Ursachen des Schocks. Goltz glaubte, zumal gerade die Bedeutung des N.vagus erkannt wurde, daß es zu einer nerval-reflektorischen Weitstellung des abdominalen Venensystems komme und damit zu einer Abnahme des venösen Rückflusses, der wiederum eine Verringerung des Herzminutenvolumens zur Folge hat. Die eigentliche experimentelle Ära der Schockforschung beginnt nach Wiggers um 1900. Zu der Zeit konzentrierte man sich auf die Suche humoraler Faktoren, die an den peripheren Stromabschnitten zur Entstehung des Schocks beitragen,

nachdem die Definition vom peripheren Kreislaufversagen beim Schock herauskam. Gekrönt wurde die Suche nach dem Schocktoxin, die eigentlich bis auf den heutigen Tag unvermindert anhält, 1911 mit der Entdeckung des Histamins. Unter dem Eindruck des gerade beendeten 1. Weltkrieges trat das periphere Kreislaufversagen zurück und stellte den Volumenverlust als Ursache des Schocks in den Vordergrund, wobei man aber die Blutverschiebung in die peripheren Gefäßabschnitte als bedeutsamen pathogenetischen Teilvorgang anerkannte (Gersmeyer). Vor dem 2. Weltkrieg stagnierte die Forschung und brachte keine neuen wesentlichen Erkenntnisse, setzte aber danach sowie während des Korea-Krieges verstärkt ein. Jetzt stand die Erforschung der pathophysiologischen und biochemischen Zusammenhänge im Vordergrund. Dadurch wurde es möglich, die den Gesamtorganismus betreffenden Probleme umfassend zu betrachten.

Seit Jahren geht die Diskussion um eine exaktere Definition des Begriffs Schock, nachdem man sich vorher schon, vornehmlich im angloamerikanischen Sprachraum, darüber geeinigt hatte, alle Zustände, die mit einem Abfall des arteriellen Drucks einhergehen, als Schock zu bezeichnen. Der Begriff Schock ist vor allem durch die Genese mehrdeutig, weil die verschiedensten Faktoren für einen plötzlichen Abfall des arteriellen Drucks in Frage kommen. Rushmer schlug deshalb vor, die verschiedensten Ursachen einer arteriellen Hypotension zur Einteilung und Definition zu verwenden.

Die primäre Störung beim Schock ist die mangelhafte Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff, die sekundär zu Veränderungen des Stoffwechsels führt, die wiederum nicht ohne Einfluß auf den Kreislauf sind. Das Wesentliche der gestörten Zirkulation ist bei den meisten Schockformen in einer Verminderung des Herzzeitvolumens zu sehen. Damit kommt es zu einer Verminderung der Durchblutung, die die unwesentlichen Teile, die Haut und Muskulatur, aber auch solche Organe wie die Niere zunächst vorwiegend betrifft. Verschont werden zunächst mehr das Gehirn und das Herz, letzten Endes aber nicht absolut, weil die Durchblutung von der Höhe des Blutdruckes abhängig ist. Der Abfall des arteriellen Druckes bewirkt eine Erregung der Pressorezeptoren, die eine Erhöhung des Sympathikotonus und damit eine Steigerung der Herzfrequenz, eine arterielle Vasokonstriktion, eine Venokonstriktion, die zur Mobilisierung von Blut aus venösen Blutspeichern führt, eine positive inotrope Wirkung sowie eine Verkleinerung des Restvolumens im Herzen zur Folge hat. Wir erhalten somit das Bild der Zentralisation, d.h., daß die peripheren Bezirke wie Haut, Muskulatur und Splanchnicusgebiet bei der Mobilisation der Blutreserven als erstes von einer Minderdurchblutung betroffen sind. Bei Flüssigkeits- und Blutverlusten tritt ein Einstrom von Flüssigkeit aus dem extravasalen und intravasalen Raum ein, der so zu einer Erhöhung des venösen Rückflusses führt und damit einer arteriellen Hypotension entgegenwirkt.

Daß metabolische Veränderungen nicht entscheidend sind, bewies Frank, Seligmann und Fine 1952, die den Blutzucker, Harnstoff, Alkalireserve, ph

und Elektrolyte mittels Dialyse normalisiert haben und keinen Einfluß auf die Irreversibilität des Schocks sahen. Buchborn glaubt, daß die Stoffwechseldekompensation des Organismus summativen Charakter derart hat, daß das Hinzutreten bzw. Irreversibelwerden jeder weiteren Zellstoffwechselstörung auch ein weiteres Fortschreiten des Schocks in Richtung auf die Irreversibilität des Gesamtverlaufs zur Folge hat.

Von der Irreversibilität des Schocks sprechen wir, wenn nach einem Stadium anhaltender arterieller Hypotension keine Therapie zum Erfolg führt. Welcher Mechanismus für die Ingangsetzung des Circulus vitiosus und damit der Irreversibilität in Frage kommt, ist bis heute sehr umstritten, wahrscheinlich sind es mehrere, die ineinander übergehen. So kann eine ungenügende Gehirndurchblutung zu Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems führen, die dann zum Tode durch akutes Versagen der Atmung führt. Durch die oft bestehende Tachycardie und der damit verbundenen verkürzten Diastole kommt es zu einer verringerten Coronardurchblutung, die sowohl die Durchblutung als auch den Wirkungsgrad des Herzmuskels reduziert. Diese Kombination kann zur akuten Herzinsuffizienz und damit zu einer weiteren Abnahme des arteriellen Blutdrucks führen (Rushmer, Matthes).

Ein verhängnisvoller Mechanismus kann in Gang kommen, wenn durch eine Anhäufung metabolischer Substanzen in den peripheren Gefäßbezirken eine Vasodilatation der kompensatorisch kontrahierten

Gefäße zustande kommt und zu einer reaktiven Hyperämie führt.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist in den letzten Jahren hinzugekommen, der besagt, daß durch die im Schock bestehende Ischämie die entgiftende Funktion des RES vor allem in Leber und Milz gestört wird und dadurch die aus dem Darm resorbierten Endotoxine der gramnegativen Darmflora in den Kreislauf gelangen und somit die kreislaufregulierenden Zentren vergiften (Gilbert). Lillehei konnte mit seinen Versuchen zeigen, daß unabhängig davon, wodurch der Schock ausgelöst wird, der Intestinaltrakt am stärksten betroffen wird und somit eine Resorption kreislauftoxischer Endotoxine möglich wird. So ähnelt bei Hunden mit 4 bis 5 Stunden währendem Verschuß der A.mesenterica superior der Endzustand denen des irreversiblen Schocks anderer Genese. Bei Aufrechterhaltung des normalen Drucks in der A.mesenterica superior durch einen Spenderhund konnte er den irreversiblen Schock verhindern. Dagegen sind Versuche mit keimfreien Tieren bekannt, wo der Schock genau wie beim gewöhnlichen Tier verlief (Zweifach). Gruber ist ähnlicher Ansicht, indem er den bakteriellen Endotoxinen weniger Bedeutung beimißt, als gewissen vasoaktiven Substanzen aus dem Darmtrakt.

In neuerer Zeit kam Penn bei seinen Versuchen zu dem Ergebnis, daß in dem Verlust des venösen Gefäßtonusses die Ursache des irreversiblen Schocks zu suchen sei, während Larcen gefäßlähmende Substan-

zen, die die O₂arme Leber freigibt, für die Irreversibilität verantwortlich macht. Massion kommt in seinen Hundeversuchen zu der Auffassung, daß der irreversible Schock cardiogen bedingt sei.

In den letzten Jahren wird zunehmend der Zusammenbruch der Zirkulation des peripheren Gefäßsystems diskutiert (Lillehei). Man geht hierbei von der Vorstellung aus, daß der in der ersten Phase der Zentralisation erhöhte Gefäßtonus der praecapillären arteriellen und postcapillären venösen Sphincter später bei den praecapillären arteriellen verloren geht, während er bei den postcapillären venösen erhalten bleibt. Hierdurch steigt der capilläre hydrostatische Druck an und Plasma tritt in das Gewebe aus, womit eine zusätzliche Verminderung des intravasalen Volumens eintritt.

Ein weiterer Mechanismus der zum Zusammenbruch der peripheren Zirkulation führt, ist die Bildung von Erythrozyten-Aggregaten, dem sogenannten Sludge-Phänomen, die das Lumen der peripheren Gefäße verlegen und somit ebenfalls zu einer Plasmaverschiebung führen (Gelin, Jeannet, Shoemaker). Für die Entstehung der Erythrozyten-Aggregate sind zwei Faktoren zu nennen, einmal die Hämostasie und zum anderen die Aktivierung des Gerinnungssystems. Bei letzterem kommt es zur fortlaufenden Abnahme der Gerinnungsfaktoren V und IX (Lasch). Ein zunehmender Abfall soll prognostisch ungünstig sein (Bergentz). Inwieweit hieraus resultierend eine fibrinolytische Therapie angezeigt erscheint, wird noch diskutiert (Bergentz, Hardaway, Lasch).

Eine wirksame Therapie des Schocks setzt die genaue Kenntnis seiner Ätiologie voraus. Es läßt sich deshalb auch kein einheitliches Schema zur Schockbehandlung aufstellen. Eines aber haben alle Schockformen gemeinsam, die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens. Die Kenntnis hat überall Ersatz von Blut und Flüssigkeit zur ersten therapeutischen Maßnahme werden lassen. Greenfield und Blalock nennen als optimalstes Mittel eine Kombination von Blut und Dextran. Daneben wird von zahlreichen Autoren die Infusion hypertonischer Lösungen vorgeschlagen, die aber bei einigen umstritten ist (Braasch, Brooks, Bücherl, Messmer, Reinert). Als Richtschnur für die zu transfundierende Menge dient die Messung des zentralen Venendruckes. Hierbei kann bis zu einem Druck von 12 - 15 cm Wasser unter klinischer Kontrolle transfundiert werden. Bei Nichtanstieg des arteriellen Blutdruckes liegt eine Herzinsuffizienz vor (Mac Lean, Weil). Den Blutdruck selbst hält Nickerson für ein wenig verlässliches Zeichen. Als ein weiteres therapeutisches und diagnostisches Zeichen kann nach Lutz die Messung der Temperaturdifferenz zwischen Kern (rectal) und Mantel (Haut) nützlich sein.

Neben dem Volumenersatz ist eine weitere wichtige therapeutische Maßnahme die Korrektur der metabolischen Acidose und der Elektrolyte. Die Sauerstofftherapie ist widersprüchlich (Bergentz, Brooks, Bücherl, Clark). Die Behandlung mit Strophanthin scheint nach den Versuchen von Schmier sehr empfehlenswert.

Bezüglich einer weiteren medikamentösen Therapie hat Nickerson unter anderem auf die Bedeutung der NNR-Hormone, Sympathicomimetica sowie auf die vasodilatierenden Stoffe für die Schockbehandlung hingewiesen. So meint er, daß man die NNR-Hormone nicht unkritisch bei allen Schockformen anwenden soll, weil sie durch ihre bekannten Nebenwirkungen den Zustand erheblich komplizieren können. Hohe Steroidgaben sind hauptsächlich beim Endotoxinschock indiziert, weil, wie man glaubt, das Steroid hemmend auf die potenzierende Wirkung des Endotoxins für die Katecholamine wirkt. Andererseits vermutet man, daß die Steroide das Endotoxin entgiften. Hier ist das letzte Wort noch nicht gesprochen.

Was die Handhabung der Sympathicomimetica betrifft, so scheint sie doch recht schwierig. Eine Verbesserung der Überlebensrate hat man gesehen, wenn Noradrenalin relativ spät im Verlauf des Schocks gegeben wurde, und zwar in Dosen, die einen geringen oder gar keinen Effekt auf den Blutdruck hatten. Die Besserung muß daher in erster Linie auf eine Herzwirkung bezogen werden.

Die Behandlung mit vasodilatierenden Stoffen geht von der Voraussetzung aus, daß die Durchblutung bestimmter wichtiger Gebiete der entscheidende Faktor für die Überlebensrate ist und nicht der Blutdruck. Ausschlaggebend ist das Herzzeitvolumen und die regionale Durchblutung. Die Schutzwirkung der vasodilatierenden Stoffe besteht sowohl in einem hämodynamischen Effekt, der die Flüssigkeits-

bewegung in das Gefäßsystem mit Auflösung der Erythrozyten-Aggregate begünstigt, als auch in einer Verteilungsänderung des Blutstromes in Richtung auf Gefäßabschnitte, in denen der Stoffaustausch mit dem Gewebe leichter erfolgt. Der günstige Effekt der vasodilatierenden Stoffe wird besonders bei Patienten, die ungenügend auf eine ausreichende Blut- und Flüssigkeitssubstitution angesprochen haben, erreicht. Von den vasodilatierenden Mitteln scheint Dibenzylamin, das sämtliche Adrenalin-, Noradrenalin- und Sympathikuswirkungen an den Gefäßen blockiert, das gebräuchlichste und das am besten erprobteste (Lillehei, Murphy, Nickerson, Preisig, Vick). Daneben wird von großen Erfolgen mit Chlorpromacin (Collins) und Phenylalalanin -2- lysin -8- vasopressin berichtet (Hershey, Mazzia).

Da die Leber von allen Organen die stärksten morphologischen Veränderungen im Schock zeigte, lag der Schluß nahe, ihr bei der Entstehung des irreversiblen Schocks eine führende Rolle zuzuschreiben. Die Versuche von Fine und Delorme schienen dies zu bestätigen. Sie konnten den letalen Schockzustand durch Leberperfusion von Spenderhunden verhindern. Wiggers und Frank jedoch hielten die Leberinsuffizienz im hämorrhagischen Schock für ein seltenes Ereignis. Sie meinten, daß der Zeitfaktor von großer Bedeutung sei und daß das Leberversagen eine Funktion von Dauer und Grad des Schockzustandes ist. Inzwischen hat sich das Interesse bei der Entstehung des irreversiblen Schocks ganz auf die Störung der Mikrozirkulation verlagert und die

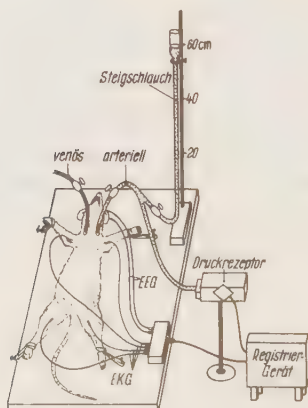
Leber spielt indessen mit anderen Organen als Teilfaktor eine geringere Rolle.

Über morphologische Leberveränderungen im Schock berichteten bereits in den 30iger Jahren Meesen, Moon und Mc.Michael. Nach Beendigung des 2. Weltkrieges waren es besonders Wiggers, Darmady, Bywaters und Ellenberg, die sich näher mit der Klärung des Problems der morphologischen Leberveränderungen im Schock befaßten. Dabei wurde neben anderen degenerativen Veränderungen vornehmlich das Auftreten zentraler Leberzellnekrosen beschrieben.

Die vorliegende Arbeit will prüfen, ob es durch die Therapie beim hämorrhagischen Schock von Ratten gelingt, einen Einfluß auf die morphologischen Veränderungen der Leber zu nehmen.

Methodik

Die Experimente wurden an Ratten durchgeführt, jede Serie bestand aus 10 Tieren. Die Narkose erfolgte mit Aether, wobei nach Bedarf des Tieres eine laufende Änderung der Dosierung möglich war. Unter halbs sterilen Bedingungen, die nach Fine (1962) ausreichend sind, erfolgte die Freilegung der A.carotis und V.jugularis bzw. zum Teil der A. und V. femoralis und die Einbindung eines Kunststoffkatheters. Die Heparinisierung erfolgte mit 5 mg/kg Liquemin, welches 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde. Der arterielle Anschluß war über ein Y-Stück sowohl mit dem Receptor zur Blutdruckmessung als auch mit einem Steigschlauch, an dessen Ende sich ein Reservoir befand, welches in der Höhe verstellbar war, zur Blutentnahme verbunden. Der venöse Anschluß diente zur Infusion. Außerdem wurden Steckelektroden zur Registrierung des Elektrokardiogramms und teilweise auch des Elektroencephalogramms angelegt. Die Versuchsordnung geht aus der Abbildung hervor.



Innerhalb von 45 bis 60 Minuten wurde der arterielle Druck durch kontinuierlichen Blutentzug langsam auf 45 mmHg gesenkt. Dabei wurde darauf geachtet, daß nach 30 Minuten nicht mehr Blut als 2 % des Körpergewichtes entnommen waren. Auf dieser Höhe wurde der Blutdruck durch weiteren Blutentzug gehalten. Nach im Mittel 104 Minuten war das Maximum der Blutentnahme erreicht. Um den arteriellen Druck weiter auf 45 mmHg halten zu können, mußte jetzt Blut reinfundiert werden. Auf Grund der Anordnung hatte die Ratte Gelegenheit, sich dieses Blut selbst zurückzuholen. Nun wurde solange gewartet, bis 40 % der entnommenen Blutmenge reinfundiert waren, wobei der arterielle Druck konstant auf 45 mmHg gehalten wurde. Danach wurden 20 % der entnommenen Blutmenge schnell infundiert, was regelmäßig zu einem deutlichen Druckanstieg führte.

Die Gruppe 1 blieb ohne Therapie.

Gruppe 2:

Nach Erreichung der maximalen Blutentnahme wurden 1 ml Strophanthin 0,25 mg, 5' später 1 ml NaHCO_3 mol gegeben und weitere 15 Minuten später 20 % der entnommenen Blutmenge reinfundiert.

Gruppe 3:

1 ml Strophanthin 0,25 mg, 1 ml NaHCO_3 plus O_2 , d.h. daß die Inspirationsluft zusätzlich mit Sauerstoff angereichert wurde. Dabei wurde der Ratte ein Trichter über den Kopf gestülpt und durch diesen 2 l/min Sauerstoff zugeführt.

Gruppe 4:

Hierbei wurde noch Blut von anderen Ratten transfundiert, und zwar entsprach die zusätzliche Menge gegenüber Gruppe 1 140 % des entnommenen Blutes, so daß diese Ratten ihr gespendetes Blut voll zurückbekamen und dann nochmal soviel, wie sie gespendet hatten. Für diese Transfusion wurden 30 Minuten benötigt.

Bei allen Versuchen wurden 10 Minuten nach Beendigung der Behandlung die Katheter gezogen, die Gefäße ligiert und die Wunden versorgt.

Nach Eintritt des Todes der Tiere wurden diese seziiert und die Organe gewogen und anschließend in 10 %igem Formalin fixiert. Wenn die Tiere eine Woche nach dem Versuch noch lebten, wurden sie mit einer Überdosis Aether getötet und ebenfalls seziiert.

Der arterielle Druck wurde fortlaufend mit einem Druckrezeptor und Direktschreiber der Firma

Schwarzer registriert, ebenfalls die Standardableitungen des Elektrokardiogramms und teilweise des Elektroencephalogramms. Intermittierend wurde die entnommene Blutmenge sowie die Herz- und Atemfrequenz notiert. Bei einigen Versuchen wurde das Standardbikarbonat durch ph-Messung von tonometriertem Blut mit einer Mikroelektrode nach Astrup und dem ph-Meter 22 der Firma Radiometer Kopenhagen bestimmt.

Ergebnisse

Allgemeine Ergebnisse:

Gruppe 1

Die Ausgangsserie läßt erkennen, daß die mittlere Zeit bis zur maximalen Blutentnahme, die im Mittel bei $8,99 \pm 1,14$ ml liegt, 80' bei einer durchschnittlichen Versuchsdauer von 154' beträgt. Der mittlere Blutdruck zur Zeit der maximalen Blutentnahme beträgt 47,8 mmHg bei mittlerem Ausgangswert von 115,5 mmHg und Schlußwert von 71,2 mmHg, das prozentual zum Ausgangswert 62 % sind. Die Überlebenszeit schwankt zwischen 30' und 14 h, wobei die mittlere Zeit bei 3 h 20' liegt. Berücksichtigt man die Überlebenszeit zweier Tiere, die 11 bzw. 14 h beträgt, nicht, so ergibt sich ein mittlerer Wert von 50'. Der Mittelwert der Lebergewichte pro 100 g Körpergewicht beträgt $4,184 \pm 0,486$ g bei einem mittleren Tiergewicht von $227,5 \pm 24$ g. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Gruppe 1-Blutrückgabe

Protokoll Nr.	Körper- gew	Leber- gew	P. art.		Blutentnahme		Überlebens-	
	g	g/100g Kgw.	vorher mmHg	nach max. BE mmHg	nachher mmHg	Zeit min	Menge ml	zeit Std min
15 / 62	210	4,362	130	52	83	58	90	14
16 / 62	300	4,102	100	48	67	68	107	1
18 / 62	230	3,500	110	47	72	60	70	1 15
19 / 62	200	3,774	115	49	71	130	96	1 5
20 / 62	205	4,063	105	45	72	95	85	55
21 / 62	245	4,902	100	48	61	75	89	30
22 / 62	260	4,457	140	52	75	50	101	1 30
23 / 62	230	4,107	120	45	68	100	95	11
24 / 62	200	4,933	110	45	68	85	92	1 20
25 / 62	195	3,636	125	47	75	75	74	40
$\pm$	228 24	4,184 0,486	116 42	48 26	72 59	80 8	90 1,1	3 20

vorher = vor der Entblutung
 nachher = Ende des Versuches
 BE = Blutentnahme

Kgw. = Körpergewicht

Gruppe 2

Diese Gruppe zeigt eine mittlere Zeit bis zur maximalen Blutentnahme von $7,61 \pm 2,64$ ml von 96' bei einer mittleren Versuchsdauer von 165'. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte betragen zur Zeit der maximalen Blutentnahme 45,3, bei Versuchsbeginn 99,6 und bei Versuchsende 78,2 mmHg, das prozentual zum Ausgangswert 78 % sind. Die Überlebenszeit liegt zwischen 8' und 9 h bei einem Mittelwert von 2 h 47'. 2 Tiere überlebten und wurden nach 7 Tagen getötet. Das Durchschnittsgewicht der Leberorgane pro 100 g Körpergewicht beträgt $4,020 \pm 0,780$ g bei einem mittleren Gesamtgewicht von $207,5 \pm 68,7$ g. Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Gruppe 2 - Strophanthin und Bicarbonatlösung

Protokoll Nr	Körper- gew g	Leber- gew. g/100g Kgw	Part.			Blutentnahme		Überlebens-	
			vorher	nach max BE	nachher	Zeit	Menge	zeit	
			mmHg	mmHg	mmHg	min	ml	Std	min
53 / 62	310	4,460	105	48	80	75	11,4		97
54 / 62	340	3,144	105	46	80	100	12,7	3	30
55 / 62	230	3,223	70	46	80	100	8,7	1	50
72 / 62	180	2,930	98	50	88	70	6,2	9	
76 / 62	195	3,697	86	45	87	90	7,0	4	30
503 / 63	140	4,494	107	44	78	90	4,6	1	15
521 / 63	210	4,108	115	43	70	130	7,6	überlebt	
533 / 63	170	4,201	110	43	95	75	6,6		25
534 / 63	170	4,444	102	44	57	108	6,4		8
597 / 63	130	5,498	98	44	67	125	4,9	überlebt	
	208	4,020	100	48	78	96	7,6	2	47
±	69	0,780	12,3	2,3	11,2	20	2,6		

vorher = vor der Entblutung

nachher = Ende des Versuches

BE = Blutentnahme

Kgw = Körpergewicht

Gruppe 3

Der mittlere Zeitwert der Gruppe 3 bis zur mittleren maximalen Blutentnahme von $8,50 \pm 3,18$ ml beträgt 90' bei einer mittleren Versuchsdauer von 217'. Der durchschnittliche Blutdruckwert zur Zeit der maximalen Blutentnahme beträgt 46,5 mmHg, bei Versuchsbeginn 106,2 mmHg. und bei Versuchsende 79,4 mmHg, das prozentual zum Versuchsbeginn 75,5 % sind. Die Überlebenszeit schwankt zwischen 2 h 30' und 5 Tg 16 h, das einem Mittelwert von 18 h 36' entspricht. 3 Tiere überlebten und wurden nach 7 Tg getötet. Das mittlere Lebergewicht beträgt pro 100 g Körpergewicht $4,112 \pm 0,711$ g bei einem Durchschnittsgewicht der Tiere von $212 \pm 66,5$ g. Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Gruppe 3—Strophanthin, Bicarbonat, Anreicherung der Inspirations-
luft mit Sauerstoff

Protokoll Nr.	Körper- gew	Leber- gew	P art.			Blutentnahme		Überlebens- Zeit	
	g	g/100g Kgw	vorher	nach max. BE	nachher	Zeit	Menge	Std	min
59 / 62	340	3,195	140	56	62	65	14,3	2	30
62 / 62	260	3,967	110	46	100	70	9,3	5	30
66 / 62	190	4,158	100	47	86	90	7,3	50	
68 / 62	335	2,930	95	48	79	104	14,2	24	30
73 / 62	180	3,563	108	47	85	80	6,3	4	
549 / 63	150	5,073	107	44	72	77	6,5	5 Tg	16 Std
550 / 63	140	5,362	87	46	62	101	5,9	3	40
575 / 63	155	4,677	107	44	72	105	6,2	überlebt	
580 / 63	190	3,326	108	44	84	105	7,9	überlebt	
596 / 63	180	4,872	100	43	92	105	7,2	überlebt	
±	212	4,112	106	47	79	90	85	18	36
	67	0,711	141	37	123	16	32		

vorher = vor der Entblutung
nachher = Ende des Versuches
BE = Blutentnahme

Kgw = Körpergewicht

Gruppe 4

Diese Gruppe läßt eine mittlere Zeit von 90' bis zur maximalen Blutentnahme, deren Mittel $7,20 \pm 1,43$ ml beträgt, erkennen. Die mittlere Übertransfusionsmenge beträgt $6,82 \pm 2,16$ ml. Zur Zeit der maximalen Blutentnahme fand sich ein mittlerer Blutdruckwert von 46,1 mmHg., bei Versuchsbeginn lag er bei 110 mmHg. und am Ende bei 102 mmHg., das prozentual zum Ausgangswert 92,7 % sind. Die Überlebenszeit schwankt zwischen 3 h und 39 h, wobei der Mittelwert 15 h 18' beträgt. 4 von 9 Tieren überlebten und wurden nach 7 Tagen getötet. Als mittleres Lebergewicht pro 100 g Körpergewicht fand sich $4,035 \pm 0,795$ g bei mittlerem Körpergewicht von $185,5 \pm 29,4$ g. Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

Gruppe 4-Übertransfusion

Protokoll Nr	Körper- gew	Leber- gew	P a r t			Blutentnahme		Übertrans-Überlebens-		
			vorher	nach max BE	nachher	Zeit	Menge	fusions- menge	zeit	
	g	g/100g Kgw	mmHg	mmHg	mmHg	min	ml	ml	Std	min
150 / 62	190	4,460	100	46	104	155	7,1	37	9	20
154 / 62	215	5,501	106	47	106	75	82	82	überlebt	
157 / 62	190	4,966	130	48	128	98	7,8	7,8	überlebt	
160 / 62	215	4,414	115	48	100	75	82	82	überlebt	
163 / 62	205	3,930	104	46	110	66	84	84	5	30
171 / 62	170	4,197	110	45	102	54	6,1	6,1	22	
320 / 63	205	3,770	130	45	102	72	87	87	13	30
581 / 63	140	5,315	96	44	80	100	45	45	überlebt	
604 / 63	140	3,800	100	46	90	113	5,8	5,8	39	
	186	4,035	110	46	102	90	7,2	6,8	15	18
±	29	0,795	126	1,4	13,2	31	1,4	2,1		

vorher = vor der Entblutung
nachher = Ende des Versuches
BE = Blutentnahme

Kgw = Körpergewicht

In der Tabelle 5 sind noch einmal zum besseren Vergleich die mittleren Blutdruckwerte der 4 Gruppen vor und nach Versuchsende, die Blutdruckwerte am Versuchsende in Prozenten zum Ausgangswert sowie die Überlebenszeiten zusammengestellt.

Tabelle 5

	R R		%	Ü - zeit		Ü - zahl
	vorher	nachher		Std.	Min.	
Gruppe : 1	116	72	62	3	20	-
2	100	78	78	2	47	2
3	106	79	75,5	18	36	3
4	110	102	92,7	15	18	4

Ü - zeit = Überlebenszeit Ü - zahl = Überlebenszahl

Histologische Ergebnisse:

Die Organe wurden in Paraffin eingebettet.

Färbungen: H.E. und Sudan.

Makroskopisch: Oberflächen sämtlicher Organe waren
glatt, von hellbrauner Farbe, ober-
flächliche Nekrosen waren nicht sicht-
bar.

Gewichte siehe Tabellen.

Gruppe 1

Der Läppchenaufbau ist regelrecht. Stellenweise finden sich Bezirke mit sich zentralwärts verschmälernden Zellbälkchen, die die Sinusoide dadurch weit erscheinen lassen. In Nähe der Zentralvenen sieht man eosinophil angefarbte Zellen, die nekrotisch und mit mehr oder weniger zahlreichen Leuko- und Lymphozyten umgeben sind. Ebenso sieht man in den periportal Feldern Leuko- und Lymphozyteninfiltration (Abb. 1). In einigen Bezirken finden sich zahlreiche Zellen, deren Plasma mit sehr vielen Vacuolen durchsetzt ist (Abb. 2). Die Sudan-Färbung zeigt, daß es sich nicht um Fett handelt. Die geschilderten Veränderungen finden sich an 8 Organen mehr oder weniger stark ausgeprägt. 2 Organe (15/23) zeigen sehr viel Nekrosen, die teilweise bis zu 3 Läppchen groß sind. Auch diese Nekrosen zeigen in ihren Randpartien stellenweise Leuko- und Lymphozyteninfiltrate (Abb. 3).

Gruppe 2

Die Läppchenstruktur ist regelrecht (Abb. 4), die Zentralvenen sind nicht auffallend weit, zumeist leer oder mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Sinus sind in einigen Bezirken sehr weit und blut-leer. Die periportalten Felder sind unauffällig, vereinzelte Rundzelleninfiltrate, keine nennenswerten entzündlichen Veränderungen, Grenzlamellen intakt. Die Leberzellen sind gleichförmig, die Kerne zumeist hell und rund, kaum Teilungskerne. Im Plasma finden sich verschieden reichlich Vacuolen. Die Sternzellen sind nur gering geschwollen, abgesehen von 2 Tieren (579/521), bei denen sie stärker geschwollen sind. Ganz vereinzelt finden sich kleine zentralwärts gelegene Nekrosen mit Zelldetritus und einigen Leuko- und Lymphozyten. 2 Organe zeigen großflächige Nekrosen von der Größe eines Drittels bis ganzen Leberläppchens, aber auch teilweise darüber hinausgehend und landkartenähnlich aussehend. Geringe Leuko- und Lymphozyteninfiltrate. Die Sudanfärbung läßt keine auffällige Verfettung der Zellen erkennen.

Gruppe 3

Die Sternzellen sind kaum geschwollen, Leberzellkerne sind bläschenförmig, zahlreiche kleinblasige Vacuolen im Plasma. Zahlreiche kleinere und größere zum Teil landkartenartige ineinanderfließende Nekrosen, die sowohl eine völlige Zellauflösung (Abb. 5) mit Einlagerung von Leuko- und Lymphozyten zeigen, stellenweise durch zerfallendes Protoplasma vermehrt Kerne erkennen lassen, als auch Koagulationsnekrosen mit homogenem roten Plasma und Kerntrümmern, aber weniger Leukozyten. Diese Veränderungen fallen vor allem bei dem Tier 550 auf. Ähnliche, nur weniger stark ausgeprägte Nekrosen, die selten ein Läppchen übersteigen, finden sich bei den Tieren 575/580/596, die nach 7 Tagen getötet worden sind. Es sind aber deutliche retikulohistiozytäre Reaktionen in Form von Rundzellinfiltraten und Schwellung der Sternzellen zu erkennen (Abb. 6 und 7). Mehr als normal sind vermehrt Kernteilungen erkennbar. Die periportalen Felder sind teilweise von zahlreichen Rundzellinfiltraten durchsetzt. Das Tier 549, das nach 5 Tagen und 16 Stunden starb, zeigt diffuse Koagulationsnekrosen in verschiedenen Entwicklungsstadien, die die Läppchen weitgehend einnehmen und nur in wenigen Bezirken erhaltene Leberbalkchen finden lassen. Innerhalb der Nekrosen sind viele Kerntrümmer sichtbar. Außer in den stark mit Lympho- und Leukozyten durchsetzten periportalen Feldern finden sich zahlreiche diffus in den Nekrosen verteilt (Abb. 8).

Gruppe 4

Bei den Tieren 154/157/160/581, die nach 7 Tagen getötet worden sind, sieht man einen deutlichen Läppchenaufbau, die Zentralvenen sind weit und vielfach mit blaß eosinophil angefärbtem Inhalt und prall mit Erythrozyten gefüllt. Die periportalten Felder sind unauffällig. Die Leberzellen zeigen große helle, zum Teil bläschenförmige Kerne mit Vacuolenbildung. Teilweise werden die Leberzellbalken zum Zentrum hin schmal, die Sinusoide hierdurch weit. Die Sternzellen sind leicht geschwollen, stellenweise auch abgelöst, so daß sie frei in der Lichtung der Sinus liegen. Vereinzelt trifft man Reticulumriesenzellen an (Abb. 9 und 10, Tier 581). In einigen peripheren Nekrosebezirken sieht man zahlreiche Abraumzellen, beginnende Reorganisation und vermehrt Kernteilungen (Abb. 11). Bei den Tieren 150/163/320/604 finden sich über ein Läppchen hinausgehende Nekrosen, die schwach eosinophil getönt, homogen von Leuko- und Lymphozyten und einzelnen Leberzellkernen durchsetzt sind. Weniger stark ausgeprägt zeigt das Tier 171 dieselben Veränderungen. Diese homogenen Nekrosen liegen hauptsächlich läppchenzentral. Keine Reticulumknötchen sichtbar. Die Sudanfärbung zeigt keine das Normale übersteigenden Fettablagerungen.

Wahllos in den Leberläppchen verstreut, jedoch eher zur Zentralvene als zum periportalten Feld hin gelegen, finden sich mäßig zahlreiche umschriebene kleinere und größere, aber nicht über ein Achtel bis ein Zehntel des Läppchens hinausgehende Nekrosen, die mehr oder weniger zahlreich von Leuko- und Lymphozyten durchsetzt sind. In den Nekrosen sind die Zellen teilweise völlig aufgelöst, so daß lediglich Kern- und Zelltrümmer sichtbar sind.

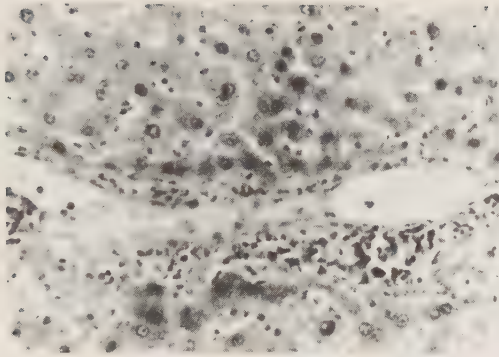


Abbildung 1 (Vergrößerung 250 x)
R 18, Gruppe 1. Überlebenszeit 75 Minuten.
Nekrobiopsische Leberzellen an der Läppchenperi-
pherie, mäßig starke Rundzellinfiltration.

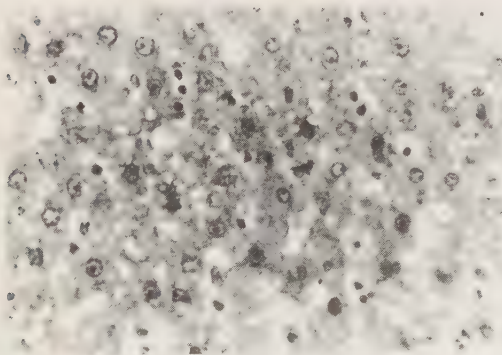
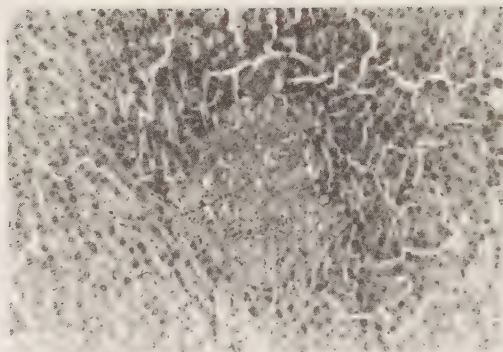


Abbildung 2 (Vergrößerung 400 x)
R 20, Gruppe 1. Überlebenszeit 55 Minuten.
Die stärkere Vergrößerung macht deutlich, daß das
Leberzellplasma von zahlreichen Vacuolen durchsetzt
ist.



bildung 3 (Vergrößerung 100 x)
n 22, Gruppe 1. Überlebenszeit 1 Stunde, 30 Minuten.
Umschriebenes Nekroseareal mit geringgradiger zelliger Infiltration.

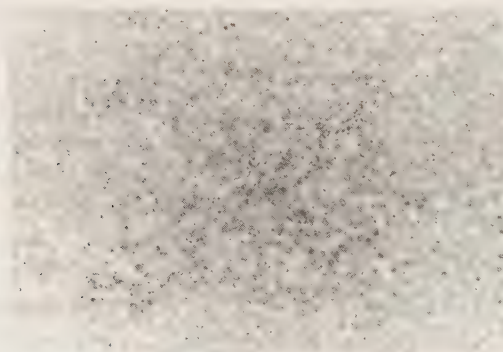


Abbildung 4 (Vergrößerung 100 x)
R 503, Gruppe 2. Überlebenszeit 1 Stunde, 15 Minuten.
Dissiminierte Leberzellnekrosen in der Läppchenperipherie, keine zelligen Infiltrate.

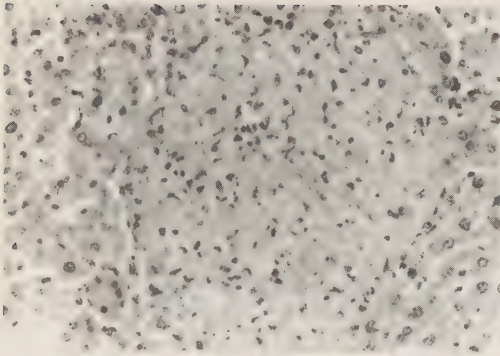


Abbildung 5 (Vergrößerung 250 x)
R 550, Gruppe 3. Überlebenszeit 3 Stunden, 40 Minuten.
Ähnlich umschriebenes Nekroseareal wie Abbildung 3
in stärkerer Vergrößerung.

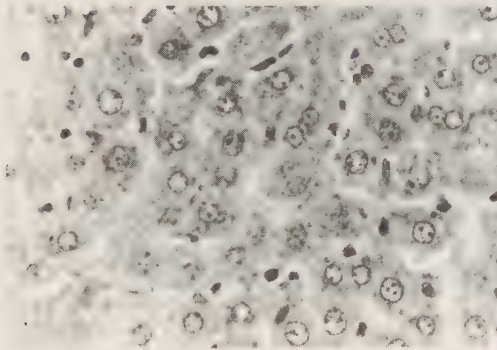


Abbildung 6 (Vergrößerung 400 x)
R 575, Gruppe 3. Überlebt.
Stark geschwollene von Kupffer'sche Sternzellen.

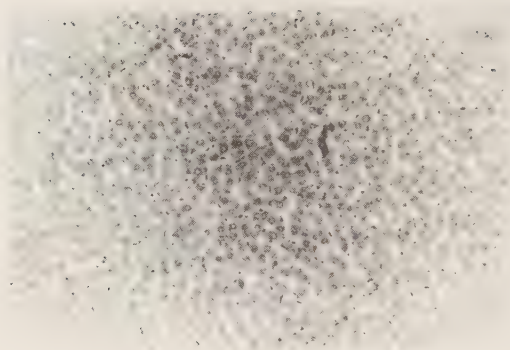


Abbildung 7 (Vergrößerung 100 x)
R 575, Gruppe 3. Überlebt.
Stark geschwollene von Kupffer'sche Sternzellen.

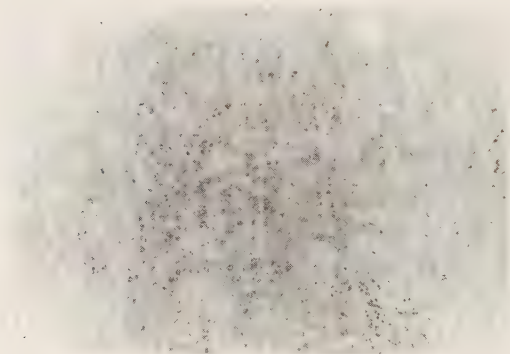


Abbildung 8 (Vergrößerung 100 x)
R 549, Gruppe 3. Überlebenszeit 5 Tage, 16 Stunden.
Großflächige, landkartenähnliche Nekrosebezirke.

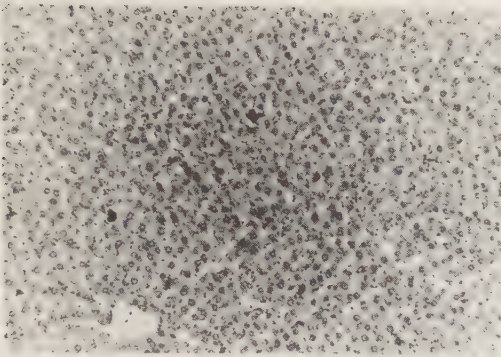


Abbildung 9 (Vergrößerung 100 x)
R 581, Gruppe 4. Überlebt.
Leichte Schwellung der von Kupffer'schen Sternzellen,
Retikulumriesenzellen.

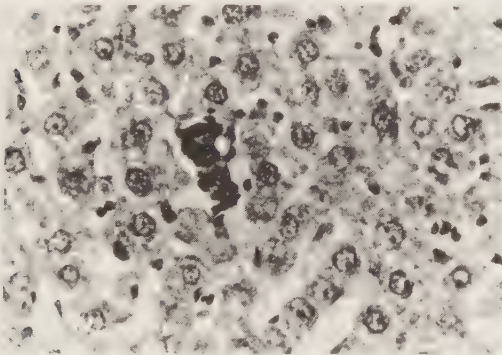


Abbildung 10 (Vergrößerung 250 x)
R 581, Gruppe 4. Überlebt.
Stärkere Vergrößerung von Abbildung 9. Im Zentrum
eine Retikulumriesenzelle.

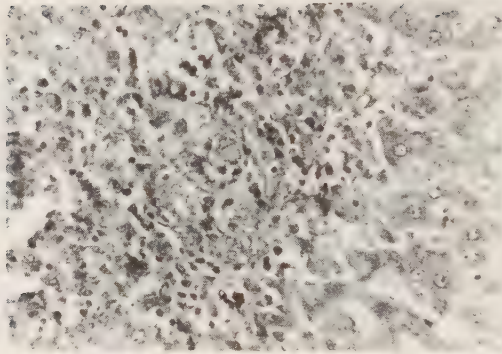


Abbildung 11 (Vergrößerung 100 x)
R 157, Gruppe 4. Überlebt.
Abraumbezirk mit noch vorhandenen Nekrosen und
histiozytärer Reaktion.

Besprechung der Ergebnisse

Morphologische Veränderungen in der Leber nach anhaltender arterieller Hypotonie sind seit langem bekannt. Bereits Apitz und Meesen beschrieben in den 30iger Jahren das Auftreten von Nekrosen nach Kollaps bzw. Schockzuständen. Damals schon war ihnen aufgefallen, daß es eine Relation zwischen Schockdauer und dem Grad der morphologischen Veränderungen gab. Diese Beobachtung wurde in den folgenden Jahrzehnten von zahlreichen Autoren bestätigt (Allgöwer, Bywater, Ellenberg, Shoemaker, Wiggers). Das Ziel dieser Arbeit war, im hämorrhagischen Schock bei Ratten neben der Wertigkeit der Therapie, ihren Einfluß auf die morphologischen Veränderungen der Leber zu untersuchen.

Hierzu waren Ratten in 4 Gruppen eingeteilt worden. Um die Tiere in einen hämorrhagischen Schock zu bringen, waren sie mit Hilfe eines Steigrohres entblutet und dann sofort bei Beginn des irreversiblen Blutdruckabfalls retransfundiert worden. Gleichzeitig mit der Retransfusion hatte außer bei der Ausgangsgruppe die Therapie eingesetzt. Sie bestand in Strophanthin, Bicarbonat, Sauerstoff und in einer Übertransfusion, d.h., daß zusätzlich von einer Spenderratte Blut transfundiert worden war. Durch die Therapie gelang es einigen Tieren zu überleben und die Überlebenszeit im Vergleich zur Ausgangsgruppe deutlich zu verlängern.

Die histologische Auswertung der Leberorgane ergab bei der Ausgangsgruppe vornehmlich das Vorhandensein

von reichlich klein- bis mittelgroßtropfigen Vacuolen im Zellplasma. Lediglich bei 2 Ratten, die 11 und 14 Stunden überlebt hatten, fanden sich ausgeprägte großflächige, teilweise konfluierende Nekrosen mit mesenchymaler Reaktion. Die histologischen Veränderungen der Gruppe 2 hatten etwas größere Nekrosen und eine gewisse mesenchymale Reaktion erkennen lassen. Die Veränderungen der Gruppe 3 waren am ausgeprägtesten. Sie hatten teilweise massive, landkartenähnliche Nekrosen mit mesenchymaler Reaktion gezeigt. Wesentlich geringer waren die Veränderungen der Gruppe 3, wo von 9 Tieren 4 überlebt hatten. Die histologischen Ergebnisse der überlebenden Ratten hatte, wie die der Überlebenden der Gruppen 2 und 3, nur noch vereinzelte Gruppennekrosen erkennen lassen. Überwiegend war eine reticulo-histiozytäre Reaktion anzutreffen gewesen.

Es zeigt sich, daß der Grad der morphologischen Veränderungen abhängig von der Überlebenszeit war. Waren die Tiere kurz nach Versuchsende gestorben, so waren die Veränderungen nur gering gewesen. Überwiegend hatte sich als erste morphologische Veränderung vacuolenreiches Zellplasma gefunden, wobei die Manifestationszeit etwa 60 Minuten betrug. Als Beispiel sei das Tier Nr. 20 der Ausgangsgruppe mit einer Überlebenszeit von 55 Minuten erwähnt. Abbildung 2 zeigt die entsprechenden Veränderungen. Hatten sie aber einige Stunden und länger überlebt, zeigten sich zum Teil erhebliche morphologische Veränderungen. Die Zeitgrenze bis zum Auftreten größerer Nekrosen lag bei etwa 1 1/2 Stunden. Danach waren sie fast immer anzutreffen. Das Tier Nr. 22 der Gruppe 1

läßt mit einer Überlebenszeit von 90 Minuten bereits deutliche Nekrosen (Abb. 3) erkennen. Bei den Tieren, die überlebt hatten, waren die Veränderungen auf Grund des späten Tötungszeitpunktes von 7 Tagen weniger ausgeprägt gewesen. Zum Teil war bereits eine Restitutio ad integrum erfolgt.

Als Ursache der morphologischen Leberveränderungen im Schock wird allgemein eine verminderte Sauerstoffversorgung des Parenchyms im Sinne einer Hypoxydose angesehen (Altmann, Letterer, Shoemaker). Die auffällig häufig beobachteten Vacuolen im Zellplasma, die keine sudanophilen Substanzen enthielten, bei Tieren mit kurzer Überlebenszeit (bis 60 Minuten), sind nach Hübner und Letterer die erste lichtmikroskopisch faßbare Veränderung an der Leberzelle. Bis vor kurzem hatte man angenommen, daß die Vacuolen aus den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum entstehen. Hübner konnte in eigenen experimentellen Arbeiten eine Vacuolenbildung beobachten, wenn er eine temporäre Durchblutungssperre eines Leberlappens gesetzt hatte. Er meint, daß jede Noxe, die zu einer Hypoxie führt, Vacuolen entstehen läßt. Durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen stellte er fest, daß die Vacuolen ständig am Rande der Sinusoide zu finden waren und die Vacuolenmembran, der, der Zellmembran entsprach. Er schloß daraus, daß durch eine Hypoxie die Membran der Leberzelle oder das Grundplasma der sinusnahen Cytoplasmabezirke in ihrer Festigkeit derart verändert wird, daß sie einem normalen oder erhöhtem Kapillardruck nicht mehr standhalten kann. Sie wird an umschriebener Stelle eingedrückt, abgeschnürt und somit zur Vacuole.

Auf Grund der Beziehungen der morphologischen Veränderungen zur Überlebenszeit kann man, ähnlich wie Ellenberg, eine Einteilung in 3 Gruppen vornehmen:

1. Ratten, die innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Stunden verstorben waren und fast keine Veränderungen gezeigt hatten.
2. Ratten, die nach dieser Zeit starben und deutliche Veränderungen, vor allem Nekrosen zeigten.
3. Ratten, die überlebten und überwiegend nur noch eine reticulo-histiozytäre Reaktion erkennen ließen.

Die erhoffte Einflußnahme der Therapie auf die morphologischen Veränderungen durch eine eventuelle verbesserte Leberperfusion konnte nicht gesehen werden. Insbesondere konnte der histologische Vergleich der Organe ähnlich langer Überlebenszeit zwischen den einzelnen Gruppen hierüber keinen Aufschluß geben. Inwieweit dennoch eine Einflußnahme bei den Überlebenden Ratten vorgelegen hat, kann wegen des späten Tötungszeitpunktes von 7 Tagen nicht gesagt werden. Bei der großen Regenerationsfähigkeit der Leber war es nach diesem Zeitraum meist zu einer weitgehenden Restitutio ad integrum gekommen. Einzig eine stets vorhandene reticulo-histiozytäre Reaktion zeugte von einem stattgehabten hypoxämischen Ereignis. Nur vereinzelt hatte man noch Zellnekrosen sowie Abraum- und Regenerationsherde angetroffen.

Außer mit Ellenberg steht das Ergebnis der Abhängigkeit der morphologischen Veränderungen von der Überlebenszeit - eine Relation von Schockdauer und Über-

lebenszeit wurde nicht gesehen - in Übereinstimmung mit Allgöwer, Bywater, Reinert und Shoemaker sowie Apitz und Meesen. Apitz und Meesen war schon in den 30iger Jahren bei der histologischen Auswertung ihrer Kaninchenversuche aufgefallen, daß es eine Beziehung zwischen der Schockdauer und dem Grad der morphologischen Veränderungen gab. Als erster von beiden hatte Apitz 1933 einen akuten von einem protrahierten Schocktod unterschieden, wobei er deutliche und ausgeprägte Nekrosen mit histiozytärer Reaktion an Leberorganen der im protrahierten Schockzustand Verstorbenen gesehen hatte.

Shoemaker untersuchte 1962 die morphologischen Veränderungen bei der Leber im Schock, wobei er zu ähnlichen Ergebnissen gekommen war. In seinen Versuchen hatte er eine von zwei Gruppen (Hunde) entbluten lassen, während er die andere nach zweistündiger Schockdauer retransfundiert hatte. Die erste Gruppe hatte keine morphologischen Veränderungen gezeigt. Bei der zweiten fand er eine schwere Hyperämie, Leberzelldissoziation und zentrale Nekrosen.

In Fragestellung, Methodik und Ergebnis kamen Reinert und Mitarbeiter in einer Arbeit 1964 der vorliegenden am nächsten. Sie hatten an Leberorganen von Ratten, die sie in einen reversiblen Schockzustand versetzt und nach 24 Stunden getötet hatten, keine morphologischen Veränderungen gesehen. Dagegen fanden sie bei denen im irreversiblen Schockzustand im Mittel nach 3 Stunden verstorbenen Ratten Veränderungen in Form disseminierter Zellnekrosen, spärlicher

Rundzellinfiltrate sowie zahlreicher klein- bis mittelgroßtropfiger Vacuolen in den zentrolobulären Abschnitten. Dieser Befund entspricht im wesentlichen den Veränderungen unserer Gruppe 1. Ein Tier, das bei ihnen erst nach 20 Stunden gestorben war, hatte ausgeprägte morphologische Veränderungen gezeigt. Obwohl das eine Tier nicht repräsentativ sein kann, entspricht es doch unseren Befunden, bei denen ebenfalls die morphologischen Veränderungen am stärksten waren, wenn die Überlebenszeit mehrere Stunden und darüber betragen hatte.

Die Versuche haben erkennen lassen, daß der Zeitfaktor zur Entstehung morphologischer Veränderungen, insbesondere das Auftreten von Nekrosen, von entscheidender Bedeutung ist. Durch die Therapie war es gelungen, die Dauer des irreversiblen Schockzustandes bis zum Eintritt des Todes zu verlängern und somit den Zeitfaktor zum Tragen zu bringen.

Damit steht diese Arbeit mit den Arbeiten von Apitz, Ellenberg, Meesen, Reinert und Shoemaker in Übereinstimmung. Ähnlich äußert sich Allgöwer, indem er meint, daß die morphologischen Veränderungen den funktionellen um Stunden bis Tage nachfolgen können.

Ähnlich wie Popper und Reinert sind wir der Ansicht, daß die Leber keine Schlüsselfunktion bei der Entstehung des irreversiblen Schocks hat. Dem widersprechen die Versuche von Fine und Delorme, die durch Leberperfusion von Spenderhunden den letalen Schockzustand verhindern konnten. Wie Wiggers und Frank sind wir jedoch der Meinung, daß im weiteren Schockgeschehen die Bedeutung der Leber ständig zu-

nimmt, so daß es letztlich zu einem Leberversagen kommen kann. Dem würde ein Zustand, wie er von der sogenannten Schockniere her bekannt ist, entsprechen. Für das Vorliegen solch eines Versagens würde der histologische Befund der Ratte 549 der Gruppe 3 sprechen, die nach 5 Tagen und 16 Stunden verstorben war und massivste landkartenähnliche Nekrosen in den verschiedenen Entwicklungsstadien gezeigt hatte.

Der therapeutische Effekt zeigte sich neben einer verlängerten Überlebenszeit besonders in einer Reihe von überlebenden Tieren mit einer weitgehenden morphologischen Restitution. Dabei konnte nach wie vor auf die Wichtigkeit des Volumenersatzes hingewiesen werden. Die verbesserten Kreislaufverhältnisse durch den Volumenersatz am Versuchsende spiegeln sich anschaulich in dem Vergleich der Blutdruckwerte in Prozenten zum Ausgangswert in der Tabelle 5 wieder. Durch die Übertransfusion gelang es auch, den Volumenverlust in den extravasalen Raum zu ersetzen. In der Übertransfundierte Gruppe war die Zahl der überlebenden Tiere am höchsten. Im Vergleich zu Gruppe 1, wo lediglich retransfundierte wurde, lag der Blutdruck in Prozenten am Versuchsende bei der Gruppe 4 um 30 % höher. Mit 92,7 % hatte er fast den Ausgangswert erreicht. Ferner sieht man, daß unter Sterophantine eine wesentliche Verbesserung der Kreislaufverhältnisse zu erreichen war. Mit im Mittel 15 % höheren Blutdruckwerten am Versuchsende und einer Überlebenszahl von 5 Ratten können wir ebenfalls wie Schmier auf die Notwendigkeit der Glycosidmedikation im Schock hinweisen. Schmier hatte in einer experimentellen Arbeit 1967 eine deutliche Steigerung des Herzzeitvolu-

mens unter Strophanthin und damit eine verlängerte Überlebenszeit gesehen. Obwohl die Meinung über die Sauerstofftherapie vielfach geteilt ist, haben wir doch durch sie eine positive Wirkung gesehen.

Zusammenfassung

An Ratten im hämorrhagischen Schock wurden verschiedene therapeutische Möglichkeiten geprüft. Hierbei galt die besondere Fragestellung der therapeutischen Beeinflussbarkeit der morphologischen Leberveränderungen. Es zeigte sich, daß die geringsten morphologischen Veränderungen bei Tieren, die kurz nach Versuchsende starben (bis 60 Minuten), zu finden waren. Waren Veränderungen vorhanden, so bestanden sie meist in einem vacuolenreichen Zellplasma. Stärkere morphologische Veränderungen in Form von Nekrosen und Rundzellinfiltraten traten erst dann auf, wenn die Tiere länger als 90 Minuten überlebt hatten. Tiere, die überlebten und nach 7 Tagen getötet wurden, ließen eine weitgehende Restitutio ad integrum erkennen. Es waren lediglich noch vereinzelt Nekrosen, Abraum- und Regenerationsbezirke sowie überwiegend eine mesenchymale Reaktion zu sehen. Insgesamt zeigte sich, daß die Therapie unmittelbar weniger einen Einfluß auf die morphologischen Veränderungen hatte, als auf die Überlebenszeit, wodurch der Zeitfaktor zur Bildung von morphologischen Veränderungen zum Tragen gebracht wurde.

Literaturverzeichnis

- Allgöwer, M. und Gruber, U.F.:
Die Rolle von Leber und Darm im Schock.
Schw.med.Wschr. 95, 1087-1092, 1962.
- Altmann, H.W.:
Frankfurter Z. Pathologie 60, 376, 1949.
- Apitz K.:
Anaphylaktischer Schock bei Kaninchen.
Virchows Arch.path.Anat. 289, 46, 1933.
- Bergentz, S.E.:
Intestinale Faktoren im Schock: Koagulationsveränderungen.
Langenbecks Archiv, 319, Kongreßbericht 67, 926-936.
- Bergentz, S.E. und Brief, D.K.:
The effect of pH and osmolality on the production of
canine hemorrhagic shock.
Surgery 58, 412-419, 1965.
- Braasch, D.:
Mikrozirkulationsstörungen der Darmmukosa.
Langenbecks Archiv, 319, Kongreßbericht 67, 936-942.
- Brooks, D.K.:
Osmolar, electrolyte and respiratory changes in
hemorrhagic shock.
Amer.Heart.J. 68, 574-76, 1964.
- Brooks, D.K., Williams, W.O. und Mauley, R.W.:
Osmolar and electrolyte changes in hemorrhagic shock.
Lancet 1963 I, 521.
- Buchborn, E.: Der Internist 3, 522, 1962.
- Bücherl, E.S.:
Die moderne Differentialtherapie des Schocks.
Regensburger Jahrbuch 7, Apr. 64.
Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie ver-
schiedener Schockformen.
Berliner Med. 15, 695, 1964.
- Bywaters, E.G.L.:
Anatomical changes in the liver after trauma.
Clin.Sc. 6, 19, 1948.
- Clark, R.O. und Young, D.G.:
Effects of Hyperoxygenation and Sodium Bicarbonate in
hemorrhagic Hypotension.
Brit.Jour. surg. 52, 704-708, 1965.

- Collins, V.J., Jaffe, R.J. und Zahony, I.:
Newer attitudes in management of hemorrhagic shock.
Surgery Clin.Amer. 44, 173-183, 1964.
- Darmady, E.M.:
Renal anoxia and the traumatic uremia syndrome.
Brit.J.Surg., 24, 262, 1947.
- Delorme, E.J.:
Arterial perfusion of the liver in shock.
Lancet 260, 259, 1951 I.
- Ellenberg, M. und Osserman, E.K.:
The role of shock in production of central liver
cellnecrosis.
Amer.J.Med. 11, 170, 1951.
- Fine, J., Seligman, A.M. und Frank, H.A.:
The prevention of irreversibility in hemorrhagic
shock by viviperfusion of the liver.
Jour. of clin.Invest. 25, 22, 1946.
- Frank, E.D.:
Present-day concepts of shock.
N.Y.St.J.Med. 249, 445, 486, 1953.
- Gelin, L.E.:
Hämatorheologische Veränderungen bei Trauma.
Schock und Plasmaexpander.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, 64-83.
- Gelin, L.E.:
Flüssigkeitersatz im Schock.
Schock-Pathogenese und Therapie.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 372-389.
- Gersmeyer, E.F.:
Der Kreislaufkollaps.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.
- Gilbert, R.P.:
Die Bedeutung von Endotoxinen für die Aufrechterhaltung
des Schocks.
Schock-Pathogenese und Therapie.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 45-51.
- Greenfield, L. und Blalock, A.:
Effect of low molecular weight dextran on survival
following hemorrhagic shock.
Surgery 55, 684-686, 1964.
- Gruber, U.F.:
Intestinale Faktoren im Schock: Darmtoxine.
Langenbecks Archiv 319, Kongressbericht 67, 909-925.

- Hardaway, R.M.:**
The syndromes of disseminated intravascular coagulation.
Springfield, Ch.C.Thomas 1966 I, 11.
- Hershey, S.O., Mazzia, V.D., Altura und Gyure, L.:**
Effects of Vasopressors on the Microcirculation and on
Survival in hemorrhagic shock.
Anesthesiology 26, 179, 1965.
- Hübner, O.:**
Die pathischen Reaktionen der Leber.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1968.
- Jeannot, M.:**
Praxis-Bern 53, 49-56, 1964.
- Lasch, H.O.:**
Blutgerinnung im Schock.
7. Internat.Kongr.für Inn.Med. 5.-8. Sept. 1962, München,
447-456, Stuttgart, Thieme 1963.
- Letterer, E.:**
Allgemeine Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959.
- Lillehei, R.C.:**
The intestinal factors in irreversible hemorrhagic shock.
Surgery 42, 1043, 1957.
- Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K. und Bloch, J.H.:**
The nature of irreversible shock.
Annals of Surg. 160, 682-710, 1964.
- Physiology and therapy of bacteremic shock.
Amer.J.Cardiol. 12, 599-613, 1963.
- Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K. und Rosenberg, J.C.:**
Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen
zu Veränderungen im Bereich des Darmes in:
Schock-Pathogenese und Therapie, Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1962, 118-144.
- Lutz, H. und Müller, G.:**
Die Temperaturdifferenz, ein diagnostisches und therapeu-
tisches Kriterium im Schock.
Langenbecks Archiv, 319, Kongreßbericht 67, 1204-1206.
- Massion, W.:**
Die Rolle von Adenosintriphosphat und Sauerstoffatmung
bei der Behandlung des irreversiblen Schocks.
Anästhesist 13, 138-140, 1964.
- Mc.Michael, J.:**
The oxygen supply of the liver.
Quart.J.Exper.Physiol., 27, 73, 1937.

- Mc. Lean, L.D. und Duff, J.H.:
The use of central venous pressure as a guide to volume replacement in shock.
Dis.chest. 48, 199-205, 1965.
- Matthes, K.:
Kardiogener Schock in:
Schock-Pathogenese und Therapie, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 283-298.
- Mazze, V.D.B., Mc. Kenna, J.M., Gyure, L. und Hershey, S.G.:
Red.Proc. 23, 539, 1964.
- Meesen, H.:
Experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem.
Zieglers Beiträge, 99, 329-50, 1937; 102, 191, 1939.
- Messmer, K.:
Intestinale Faktoren im Schock.
Langenbecks Archiv 319, Kongreßbericht 67, 890-909.
- Moon, V.H.:
Shock and related capillar phenomena.
New York 1938. Oxford University Press.
- Murphy, G.P., Gagnon, A. und Ewald, R.A.:
Renal and systemic hemodynamic effects of Dibenzylamine in normotension and hemorrhagic hypotension.
Surgery 57, 856-867, 1965.
- Nickerson, M.:
Die medikamentöse Behandlung des Schocks.
in: Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 398-416.
Amer.J.Cardiol. 12, 619-623, 1963.
- Penn, J., Tomin, R., Segel, A. und Simone, F.A.:
The portal and hepatic venous system in shock.
Ann. of Surg. 158/672.840/Okt. 1963.
- Preisig, R.:
Die Messung und Bedeutung der Leberhämodynamik.
Schw.med.Wschr. 39, 1289-92, 1967.
- Reinert, M.:
Die Wirkung hypertotonischer Kochsalzlösung im irreversiblen hämorrhagischen Schock der Ratte.
Zs.Kreisf.-Forsch. 55, 134, 1966.
- Reinert, M., Piroth, M., Höer, P.W. und Görsch, H.:
Morphologische Veränderungen an den inneren Organen der Ratte im standardisierten Schock.
Virchows Arch. path. Anat. 338, 21-29, 1964.

- Rushmer, R.F., van Citters, R.L. und Franklin, D.:
Definition und Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks.
in: Schock-Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 1-25.
- Schmier, J.:
Das Herz im Schock.
Langenbecks Archiv 319, Kongreßbericht 67, 942-953.
- Shoemaker, W.C.:
Hepatic physiologie and morphologie alterations in hemorrhagic shock.
Surg.Gynec.Obstet 118, 828-36, Apr. 1964.
- Shoemaker, W.C. und Fritsch, L.B.:
Hepatic lesion of hemorrhagic shock.
Arch.Surg. 85, 492-496, 1962.
- Shoemaker, W.C. und Suski, F.:
Effect of low viscosity dextran on red cell-circulation in hemorrhagic shock.
Surgery 55, 304-10, 1964.
- Vick, J.A.:
Endotoxin shock in the Primate: Treatment with Phenoxylbenzamine.
J.Clin.Invest. 43, 279-284, 1964.
Vasodilator Therapy in Acute Hemorrhagic Shock.
Circulation Res. 16, 58-64, 1965.
- Weil, M.H., Shabin, H. und Rosoff, L.:
Fluid Repletion in Circulatory shock.
J.Amer.med.Ass. 192, 668-674, 1965.
- Wiggers, C.J.:
Physiology of shock.
New York: Commonwealth Fund. 1950.
- Wiggers, C.J., Opdyke, D.F. und Johnson, J.R.:
Portal pressure gradients under experimental conditions, including hemorrhagic shock.
Amer.J.Physiol., 27, 192 (1946).
- Zweifach, B.W., Gordon, H.A. und Reyniers, J.A.:
Irreversible hemorrhagic shock in germfree rats.
J.exp.Med. 107, 437, 1958.

Herrn Professor Dr. E.S. BÜCHERL,
Ärztlicher Direktor der
Chirurgischen Universitätsklinik
im Klinikum Westend,
danke ich für das gestellte Thema
sowie die wohlwollende Unterstützung
im Hinblick auf die Durchführung
der Untersuchungen in seiner Klinik
und die Fertigstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 21.10.1937 wurde ich als Sohn des Diplom-Sportlehrers Eugen Layer und seiner Ehefrau Hildegard geb. Kleinke in Aue geboren.

1943 - 1956 Schule mit Abitur als Abschluß
1958 - 1964 Studium an der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
1964 Medizinisches Staatsexamen an der
Freien Universität Berlin,

